

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Dor neuropática em membros inferiores após cirurgia bariátrica:
associação com polineuropatia periférica e outros fatores**

Larissa Carlos da Silva

Porto Alegre, 2019

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Dor neuropática em membros inferiores após cirurgia bariátrica:
associação com polineuropatia periférica e outros fatores**

Larissa Carlos da Silva

Orientadora: Prof^a Dr^a Helena Schmid

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2019

AGRADECIMENTOS

“À minha família, por todo apoio na busca pelo conhecimento; à minha orientadora Dra Helena Schmid, por me dar a oportunidade de aprender e crescer profissionalmente; e ao meu grupo de pesquisa, em especial ao Otto Nienov e Fernanda Dapper por toda a ajuda e incentivo.”

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT	11
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 Estratégia de busca.....	13
2.2 Dor neuropática.....	14
2.3 Polineuropatia periférica.....	15
2.4 Obesidade e cirurgia bariátrica	18
2.5 Ferro.....	20
2.6 Zinco	21
2.7 Mapa conceitual	23
3 JUSTIFICATIVA.....	24
4 HIPÓTESES	25
4.1 Hipotese nula	25
4.2 Hipotese alternativa.....	25
5 OBJETIVOS.....	26
5.1 Objetivo principal.....	26
5.2 Objetivos secundários	26
REFERÊNCIAS.....	27
6 ARTIGO.....	34
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
8 PERSPECTIVAS	56
9 ANEXOS.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

‰: percentual

%EWL: *percent of excess weight loss*

BMI: *Body mass index*

BP: *Blood pressure*

BS: *Bariatric surgery*

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CB: Cirurgia bariátrica

Cm: centímetro

DBP: *Diastolic blood pressure*

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DN: Dor neuropática

DN4: Questionário para diagnóstico de dor neuropática (do inglês, *Douleur Neuropathique en 4 Questions*)

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DNMI: Dor neuropática de membros inferiores

EROs: Espécies reativas de oxigênio

EW: *excess weight*

EWL: *excess weight loss*

FG: *Fasting glucose*

GI: *Glucose intolerance*

HbA1C: Hemoglobina glicada

HDL: Lipoproteína de alta densidade (do inglês, *High-density lipoprotein cholesterol*)

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

HP: *Hip circumference*

HR: *Heart rate*

ICT: *Informed consent form*

IG: Intolerância à glicose

IMC: Índice de massa corporal

IPAQ: Questionário Internacional de atividade física (do inglês, *International Physical Activity Questionnaire*)

Kg: quilograma

Kg/m²: quilograma/metro²

LDL: Lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *Low-density lipoprotein cholesterol*)

LLNP: *Lower limbs neuropathic pain*

MBP: *Mean blood pressure*

METs: *Metabolic equivalent of task*

MNSI: Instrumento para Rastreamento de Neuropatia de Michigan (do inglês, *Michigan Neuropathy Screening Instrument*)

mmHg: milímetro de mercúrio

NC: *Neck circumference*

ND: Neuropatia diabética

PA: Pressão arterial

PNP: Polineuropatia periférica

PPN: *Peripheral polyneuropathy*

RNA: Ácido ribonucleico

SAH: *Systemic arterial hypertension*

SBP: *Systolic blood pressure*

SG: *Gastrectomia vertical (do inglês, sleeve gastrectomy)*

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

TC: *total-cholesterol*

TG: *Triclycerides*

UKPDS: *The United Kingdom Prospective Diabetes Study*

YRGB: *Bypass gástrico em Y de Roux (do inglês, Roux-en-Y gastric by-pass)*

WC: *Waist circumference*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Busca de palavras-chave nas bases de dados PubMed, CAPES e Scielo.....	12
Tabela 2: Resultado do cruzamento busca de referências bibliográficas na base de dados PubMed.....	13

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa Conceitual	22
---------------------------------	----

RESUMO

Introdução: PNP tem sido descrita em obesos e em pacientes submetidos a CB mesmo na ausência de Diabetes Mellitus (DM) e outras causas de PNP. Não está bem definido se após CB, dor neuropática de membros inferiores (DNMI) está associada a PNP da mesma região, bem como a outros possíveis fatores.

Objetivo: Avaliar a presença de DNMI e sua possível associação com PNP e outros fatores em pacientes submetidos à CB.

Métodos: Estudo transversal com 376 indivíduos pós-CB, pelas técnicas de *Bypass* gástrico com derivação intestinal em *Y-de-Roux* (RYGB) ou gastrectomia vertical (SG). A avaliação dos pacientes foi realizada entre 4 a 18 meses após a CB, através dos questionários *Douleur Neuropathique 4 questions* (DN4) e *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), além de medidas antropométricas e laboratoriais, uso de medicamentos, pressão arterial (PA) e do *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI).

Resultados: As prevalências de DNMI e PNP foram respectivamente de 4,8% e 9,3%. Dos 376 indivíduos, 48,1% realizaram RYGB e 51,9% SG. A mediana do tempo de pós-operatório foi de 6,5 meses. Em análise univariada houve associação significativa da DNMI com níveis baixos de zinco circulante ($p=0,043$) e tendência da DNMI com presença de PNP ($p=0,075$), uso de anti-hipertensivos ($p=0,089$) e maiores níveis séricos de ferro ($p=0,127$). Não houve associação da DNMI com peso corporal, circunferência abdominal, atividade física, hipertensão arterial, níveis séricos colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum, HbA1c, vitamina D e vitamina B12. Em regressão de Poisson, DNMI foi associada independentemente com PNP e maiores níveis séricos de ferro.

Conclusões: DNMI após CB associou-se de forma independente com PNP, assim como maiores níveis séricos de ferro. Como aumento do ferro sérico e tecidual já foi relatado como favorecendo PNP, mas sem evidências claras, recomenda-se outros estudos que avaliem esta possibilidade.

Palavras chaves: Dor neuropática; polineuropatia periférica; cirurgia bariátrica; obesidade; sobrecarga de ferro.

ABSTRACT

Background: Peripheral polyneuropathy (PPN) has been described in obese and in patients submitted to BS, even in the absence of diabetes mellitus (DM) and other causes of PPN. It is not well defined whether after BS, lower limbs neuropathic pain (LLNP) is associated with PPN in the same region, as well as other possible factors.

Objective: To evaluate the presence of LLNP and possible association with PPN and other factors in patients submitted to BS.

Methods: A cross-sectional study with 376 post-BS individuals by Roux-en-Y gastric *bypass* (RYGB) or vertical gastrectomy (SG) techniques. Patient evaluation was performed between 4 and 18 months after BS, using the Douleur Neuropathique 4 questions (DN4) and International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) questionnaires, as well as anthropometric and laboratory measurements, medication use, blood pressure and the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI).

Results: The prevalences of LLNP and PPN were 4.8% and 9.3%, respectively. Of the 376 individuals, 48.1% were submitted to RYGB and 51.9% to SG. The median post-operative time was 6.5 months. Univariate analysis showed a significant association of LLNP with low circulating zinc levels ($p = 0.043$) and LLNP tendency with the presence of PPN ($p = 0.075$), antihypertensive use ($p = 0.089$) and higher serum iron levels ($p = 0.089$). $p = 0.127$). There was no association of LLNP with body weight, waist circumference, physical activity, hypertension, serum total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, fasting glucose, HbA1c, vitamin D and vitamin B12 levels. In Poisson regression, LLNP was independently associated with PPN and higher serum iron levels.

Conclusion: LLNP after BS was independently associated with PPN, as well as higher serum iron levels. As increased serum and tissue iron has been reported to favor PPN, but without clear evidence, further studies to evaluate this possibility are recommended.

Keywords: Neuropathic pain; Peripheral polyneuropathy; Bariatric Surgery; Obesity; Iron Overload.

1 INTRODUÇÃO

A dor neuropática (DN) é definida como uma dor causada por lesão ou disfunção no sistema nervoso somato-sensorial, subdividida em periférica ou central de acordo com a localização do dano(1,2). Embora frequente e severa, a dor muitas vezes não é reportada ao médico e assim, permanece não diagnosticada e não tratada(3). Essa condição tem impacto na qualidade de vida do paciente, podendo levar a distúrbios do sono, alterações de humor, ansiedade, diminuição da mobilidade, de atividades físicas e de lazer(2,4).

O sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias e menor expectativa de vida, entre outras comorbidades. A obesidade é um problema de saúde pública, que compromete cerca de 8% do total de gastos em saúde no Brasil (5,6). Obesos com índice de massa corporal (IMC) maior que 40 kg/m² (Grau III) ou, ainda, entre 35 e 39,9 kg/m² que apresentam comorbidades (Grau II) relacionadas com a obesidade são candidatos para cirurgia bariátrica (CB) quando o tratamento clínico não é efetivo para a redução e melhora das comorbidades relacionadas (5–7).

A CB marca o início de modificações nos hábitos alimentares e uma redução da ingestão alimentar pela restrição da capacidade volumétrica após a cirurgia (8,9). Os distúrbios de micronutrientes são as principais alterações que colocam em risco o sucesso dos procedimentos cirúrgicos(10), pois muitos pacientes no pré-operatório já possuem deficiências nutricionais devido a maus hábitos alimentares e que podem ser agravados pós CB(8). Dentre os micronutrientes, o zinco é apontado como um dos minerais mais deficientes na obesidade (11).

O zinco é um mineral essencial e um potente antioxidante, prevenindo a peroxidação lipídica, desequilíbrio oxidativo e suas consequências (11–14). O estresse oxidativo desempenha um importante papel no desenvolvimento de complicações microvasculares, e entre elas está a polineuropatia periférica (PNP)(15). A PNP é um distúrbio multifatorial que acomete o sistema nervoso, com comprometimento das fibras nervosas periféricas, caracterizada por dores em queimação, agulhadas, diminuição dos reflexos, perda da sensibilidade e da sensação dolorosa, térmica e vibratória nos membros inferiores, principalmente

os pés, com exacerbação noturna (16–19) e tem sido frequentemente encontrada em portadores de DM ou indivíduos com resistência à insulina (20,21).

Alguns relatos também sugerem que o ferro sérico elevado poderia estar associado com a presença de PNP e DN. O ferro é um mineral essencial para o crescimento e desenvolvimento, atua na produção de energia e oxigenação de tecidos, porém sua sobrecarga está relacionada a danos inflamatórios além de doenças como DM, neurodegeneração e câncer (22,23). Pacientes com hemocromatose podem apresentar complicações secundárias decorrentes da presença de diabetes mellitus (DM) ou falha hepática, que pode comprometer sistema nervoso, nervos periféricos e músculos esqueléticos (24,25). Alguns autores reportam casos de PNP nesses pacientes e sugerem que os mecanismos envolvidos estão relacionados com o efeito neurotóxico direto do ferro na degeneração axonal, alterações vasculares ou autoimunidade(24,26).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégia de busca

Após definição das palavras-chave, realizou-se a busca nas bases de dados. A pesquisa das referências bibliográficas foi realizada nas bases de dados Pubmed, Portal de Periódicos CAPES e Scielo (tabela 1), sem limite de tempo.

Tabela 1: Busca de palavras-chave nas bases de dados PubMed, CAPES e Scielo.

Palavra-chave	Pubmed	CAPES	Scielo
Neuropathic pain	43.177	105.164	352
Peripheral Polyneuropathy	9.868	26.311	73
Bariatric surgery	30.186	62.059	863
Obesity	311.541	1.617.118	9.215
Zinc Deficiency	11.450	99.252	293
Iron overload	18.546	50.174	45

Em seguida realizou-se o cruzamento das palavras-chave na base de dados PubMed, obtendo os seguintes resultados (tabela 2):

Tabela 2: Resultado do cruzamento busca de referências bibliográficas na base de dados PubMed.

Palavra-chave	Pubmed
Neuropathic pain AND Peripheral Polyneuropathy	424
Neuropathic pain AND Bariatric surgery	18
Neuropathic pain AND Obesity	160
Neuropathic pain AND Zinc Deficiency	5
Neuropathic pain AND Iron overload	5
Peripheral Polyneuropathy AND Bariatric surgery	23
Peripheral Polyneuropathy AND Obesity	64
Peripheral Polyneuropathy AND Zinc Deficiency	3
Peripheral Polyneuropathy AND Iron overload	5

Após leitura dos títulos e resumos, selecionou-se os artigos pertinentes com o assunto. Também foram incluídas referências bibliográficas dos artigos selecionados, totalizando 70 artigos presentes nesta revisão.

2.2 Dor neuropática

A dor neuropática é definida como uma dor causada por lesão ou disfunção no sistema nervoso somato-sensorial, subdividida em periférica ou central de acordo com a localização do dano(1,2). É caracterizada por formigamentos, queimação, coceira, sensação de agulhadas, choque elétrico ou frio doloroso, além de alterações sensoriais anormais como alodinia ou hiperalgesia(27). Inúmeras são as possíveis causas para a sua ocorrência: DM, herpes zoster, hanseníase, deficiência de vitamina B12, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), além de intervenções médicas como quimioterapia, procedimentos cirúrgicos ou traumas (28).

Embora frequente e muitas vezes severa e progressiva, a dor muitas vezes não é reportada ao médico e assim, permanece não diagnosticada e não tratada (3). Ainda no estudo de Daousi et al. (29), 12,5% dos pacientes afirmaram

não terem relatado seus sintomas e 39% nunca foram tratados para dor. Essa condição tem impacto na qualidade de vida e bem estar físico, mental e emocional do paciente, que pode acarretar em distúrbios do sono, alterações de humor, ansiedade, diminuição da mobilidade, de atividades físicas e de lazer (28,30).

A causa mais comum relacionada a presença de dor neuropática é a neuropatia, encontrada em aproximadamente em 50% dos pacientes com DM(31). No estudo de Daousi et al .(29), dos 356 pacientes diabéticos, a metade foi diagnosticada com PNP e 16% com DN comparada com apenas 5% de DN na população não diabética. A intolerância à glicose (IG) tem sido associada a PNP e DN, onde entre os pacientes com IG há uma prevalência de 11 a 25% de PNP e 13 a 21% com DN(32). O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)(33) estabeleceu que um mau controle da glicemia está associado a ocorrência ou agravamento da neuropatia periférica, porém se um bom controle glicêmico auxilia na redução da intensidade de dor, ainda é uma incógnita. Alguns estudos sugerem que a diminuição da hemoglobina glicada (HbA1c) não está associada a uma melhora na DN(34–36).

Até o momento não existem disponíveis fármacos que atuem nos mecanismos fisiopatológicos associados a PNP e que sejam eficazes para tratar a PNP e DN(1), ressaltando a importância e necessidade de investigar a etiologia, fatores associados e de risco da PNP e DN. Novas pesquisas na área são bem-vindas pois poderão ser úteis tanto para definir novos fatores etiológicos como para melhor avaliar novas possibilidades de tratamento(1). Os sintomas dolorosos podem diminuir ao passo que ocorre a progressão da neuropatia, porém é necessário atentar-se para diminuição da dor, pois pode significar uma piora da função sensorial devido a morte dos receptores de dor e terminações nervosas livres (37). Na tentativa de provocar analgesia são utilizados antidepressivos tricíclicos, inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina, além de anticonvulsivantes como pregabalina e gabapentina, os quais aliviam parcialmente a dor (38,39).

2.3 Polineuropatia periférica

A PNP é um distúrbio crônico e multifatorial que acomete o sistema nervoso periférico (16,17). É caracterizada pelo comprometimento microvascular das fibras nervosas periféricas, inicialmente comprometendo as fibras finas e em seguida fibras grossas (18,19). Como resultado da lesão, aparecem sinais e sintomas como dores em queimação, agulhadas, diminuição dos reflexos profundos, encurtamento do tendão de Aquiles, perda da sensibilidade e da sensação dolorosa, térmica e vibratória nos membros inferiores, principalmente dos pés, com exacerbação noturna (16–19). A PNP está presente em pelo menos 50% dos portadores de diabetes nos Estados Unidos e tem como principal consequência o risco de desenvolvimento de úlceras em membros inferiores e, em casos mais graves, amputações(19,40).

A PNP afeta as fibras sensoriais, motoras e autonômicas(41). A neuropatia sensorial está associada à perda da sensibilidade dolorosa, térmica, vibratória e da pressão, o que pode resultar em ferimentos, traumas e ulcerações não perceptíveis devido a diminuição da sensibilidade (17,21); a neuropatia motora leva a atrofia e enfraquecimento dos músculos intrínsecos dos membros inferiores, resultando em deformidades dos dedos e metatarsos, e um padrão anormal da marcha(17); já a neuropatia autonômica, além de afetar sistema cardiovascular, genitourinário e gastrointestinal, conduz a uma redução ou ausência de secreção sudorípara nos membros inferiores, que resulta em ressecamento da pele, rachaduras e fissuras, (16,17). A PNP, principalmente a sensitivo-motora, é o início do processo fisiopatológico e é considerada uma causa importante de incapacidade devido a dor, perda da sensibilidade protetora, risco de quedas, ulceração e amputação (42,43). O desaparecimento completo da sensação dolorosa deve ser considerado com muito cuidado, pois pode representar a perda definitiva das terminações nervosas locais e não uma melhora acentuada (16).

A PNP é frequentemente encontrada em portadores de diabetes ou em indivíduos com IG, em função da resistência à insulina e consequente hiperglicemia persistente (16,21). Em um estudo transversal que usou a combinação entre exame físico e histórico dos pacientes, foi encontrado PNP em 26% dos pacientes diabéticos, 11,2% em pacientes com IG e 3,9% dos pacientes considerados controles (44). A IG está associada com resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia e hipertensão arterial, resultando em um potente

fator de risco para doença aterosclerótica cardiovascular e periférica, independente do risco para desenvolvimento de diabetes (44,45). Singleton et al. estabeleceram uma forte associação entre IG e PNP, em que a maioria dos pacientes apresentavam PNP e dor (44).

Além do diabetes, há um grande número de fatores de riscos envolvidos no desenvolvimento da PNP, como a obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, baixo nível de HDL-colesterol, alto nível de triglicerídeos, inflamação, autoimunidade, deficiências neuro-hormonais e fatores de crescimento, que contribuem para o desenvolvimento de PNP (18,21,46). Outras causas ainda devem ser consideradas como diagnóstico diferencial de PNP, como deficiência de B12 e folato, sífilis, gamopatia monoclonal, manifestação paraneoplásica (mielomas, linfomas e carcinomas), uremia, hipotireoidismo, porfiria, alcoolismo, sarcoidose e infecção por HIV, entre outros (16).

Estudos de condução nervosa mostram uma relação direta entre os níveis de HbA1c e a presença e gravidade da PNP (16). Nos diabéticos, estudos mostram que a hiperglicemia antecede o aparecimento de neuropatia sensitiva periférica, com um aumento do risco em 15% para cada aumento de 1% da HbA1c (16). A hiperglicemia persistente leva ao acúmulo de produtos de glicosilação finais, como sorbitol e frutose nos nervos, apoptose neuronal acelerada, alterações imunológicas, alterações no fluxo sanguíneo e aumento do estresse oxidativo. Todas estas alterações favorecem lesões nervosas(16,21) e quando persistentes, geram perdas graduais das fibras finas mielinizadas e não mielinizadas, e conseqüentemente a dor presente no pé é substituída por dormência e perda proprioceptiva(18,47).

Os mecanismos que conduzem a PNP e sua gravidade são multifatoriais e incertos. Estudos demonstram que gravidade da PNP está fortemente ligada ao controle glicêmico de diabéticos tipo 1 e, talvez do tipo 2(21,48). Estudo clínico randomizado do *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), sugeriu que a redução da glicemia e HbA1c proporcionam grandes benefícios em relação ao dano tecidual causado pela hiperglicemia (48), porém o controle glicêmico estrito isoladamente não é suficiente para impedir a progressão da PNP em pacientes com DM2 (18). Por outro lado, o DCCT estabeleceu claramente que em pacientes com DM tipo 1 (DM1), um pobre controle glicêmico está associado a ocorrência ou a piora da PNP (33,47), além

de outros autores correlacionarem uma menor progressão da ND ao controle glicêmico a longo prazo(49).

Existem algumas variáveis que influenciam na PNP, como idade, gênero e IMC (50), encontrando-se sintomas mais severos frequentemente em mulheres, idade avançada e IMC elevado (51). A idade é o fator de risco mais avaliado em estudos epidemiológicos e tem sido observado que há uma maior prevalência de PNP em indivíduos com idade superior a 70 anos (50,52). O envelhecimento por si só é um fator pró-oxidante, o que, somado a diminuição do sistema antioxidante do organismo, leva a um aumento do estresse oxidativo e conseqüentemente, aumenta as possibilidades de desenvolver complicações como a PNP (53,54). Em relação ao gênero, há discrepâncias na literatura. Alguns autores reportam que ser do sexo masculino aumenta o risco de PNP devido a uma prevalência maior de úlceras e amputações(51). Por outro lado, em mulheres, a sintomatologia e dor relacionadas a PNP são mais graves (51,55). Na menopausa há frequentemente ganho de peso, aumento do IMC, com possibilidade de aumento do estresse oxidativo e complicações como PNP (56). A relação existente entre IMC elevado e sintomas de PNP pode estar associada com comorbidades relacionados a obesidade e também carga excessiva sobre as extremidades inferiores (51). O IMC elevado é também um fator de risco bem conhecido para uma desaceleração da condução sensorial do nervo medial e logo, como consequência, síndrome do túnel do carpo, além de uma diminuição significativa na amplitude do potencial de ação muscular dos nervos tibial com conseqüente diminuição sensorial (57).

2.4 Obesidade e cirurgia bariátrica

A obesidade corresponde a um acúmulo anormal e excessivo de gordura no organismo que acarreta efeitos deletérios para a saúde (58). O constante aumento de pessoas com sobrepeso ou obesas no mundo tem sido considerado um dos problemas de saúde pública mais preocupantes da atualidade, uma vez que acomete uma maior população comparada com a que apresenta desnutrição, por exemplo (5,59).

A população com sobrepeso ou obesa apresenta maior risco para o desenvolvimento de DM2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias e menor expectativa de vida, entre outras comorbidades. Estudos demonstram que a obesidade compromete cerca de 8% do total de gastos em saúde pública no Brasil (5,6). Obesos com IMC maior que 40 kg/m² (Grau III) ou, ainda, entre 35 e 39,9 kg/m² que apresentam comorbidades (Grau II) relacionadas com a obesidade são candidatos para CB quando o tratamento clínico não é efetivo para a redução e melhora das comorbidades relacionadas(5–7).

Diferentes técnicas têm sido utilizadas no tratamento cirúrgico da obesidade. A técnica cirúrgica padrão-ouro atualmente é o RYGB(58). O procedimento é caracterizado pela criação de uma pequena câmara ou bolsa gástrica (15-30 mL de volume) na parte superior e pela exclusão do restante do estômago, o que resulta em uma saciedade precoce (6,58). Já a técnica de SG consiste na remoção de 70 a 80% do estômago proximal ao antro, preservando o piloro, além da não exclusão do duodeno do trânsito alimentar, não interferindo com o sítio de absorção de ferro, cálcio, zinco e vitaminas do complexo B(60).

O objetivo da CB é induzir uma redução intensa e duradoura do excesso de peso corporal de pacientes morbidamente obesos (7). Com os efeitos da perda de peso ocorre redução da adiposidade e melhora na resistência à insulina, diminuindo os fatores de risco cardiovasculares (10). Além disso, provoca um equilíbrio metabólico, com regulação da glicemia, perfil lipídico e ácido úrico, e consequente controle da pressão arterial. Problemas osteoarticulares, psicológicos e outros relacionados a obesidade são frequentemente atenuados ou resolvidos (7).

O sucesso da CB é definido pela perda de peso de pelo menos 50% do excesso de gordura, durante 3 a 5 anos após a cirurgia (8). A maior velocidade de perda ponderal ocorre durante os três primeiros meses após a cirurgia, quando a dieta é altamente restritiva; o pico de perda de peso ocorre entre 12 e 18 meses após o procedimento (8). A intervenção cirúrgica, no entanto, promove mudanças na fisiologia digestiva, modifica a resposta dos hormônios intestinais envolvidos na sinalização do apetite e no controle glicêmico, o que acarreta alterações metabólicas e nutricionais (6,61).

A CB marca o início de modificações nos hábitos alimentares e uma redução da ingestão alimentar pela restrição da capacidade volumétrica(8,9). Na

recuperação, é de extrema importância a escolha de alimentação balanceada e utilização de suplementação vitamínico-mineral, uma vez que são observadas mudanças do padrão da ingestão alimentar no pós-operatório, mediante redução significativa na ingestão energética, de macro e micronutrientes, pois o procedimento cirúrgico promove a sensação de saciedade precoce após pequena ingestão alimentar (9,61). O desequilíbrio alimentar na fase pós-cirúrgica favorece o surgimento das deficiências de vitaminas e minerais (10).

Os déficits de micronutrientes são as principais alterações que colocam em risco o sucesso dos procedimentos cirúrgicos(10). A suplementação nutricional é fundamental para todos os pacientes e deve incluir suplementos polivitamínicos diários que contenham cálcio, vitamina D, zinco e complexo B em quantidades adequadas (6). Como muitos pacientes no pré-operatório já possuem deficiências nutricionais devido a maus hábitos alimentares, elas podem agravar-se após a CB (8). É importante detectá-las no período pré-operatório para evitar dificuldades no tratamento pós-operatório e, também, para não atribuir equivocadamente a deficiência de micronutrientes à intervenção cirúrgica (8,10).

2.5 Ferro

O ferro é um mineral essencial para o crescimento e desenvolvimento, além de atuar na produção de energia e oxigenação de tecidos, porém sua sobrecarga está relacionada a danos inflamatórios, além de doenças como DM, neurodegeneração e câncer(22,23). Íons de ferro podem gerar espécies reativas de oxigênio (EROs) e conseqüentemente dano oxidativo, podendo amplificar a desmielinização e neurodegeneração em locais com lesão nervosa(62).

Pacientes com hemocromatose, doença caracterizada pelo excesso de ferro, podem apresentar complicações secundárias decorrentes da presença de DM ou falha hepática, que pode comprometer sistema nervoso, nervos periféricos e músculos esqueléticos (24,25). Alguns autores reportam casos de PNP nesses pacientes e sugerem que os mecanismos envolvidos estão relacionados com o efeito neurotóxico direto do ferro na degeneração axonal, alterações vasculares ou autoimunidade(24,26). Wouthuis et al. encontraram uma prevalência de 26% de PNP idiopática em pacientes com hemocromatose

hereditária, com sintomatologia envolvendo mãos, pernas e pés(24). Relato de caso de uma paciente como hemocromatose descreveu uma associação direta com PNP, somado a perda de sensação vibratória, hipoalgesia, valores aumentados de ferritina e ferro sérico dentro dos limites de normalidade, excluindo complicações secundárias como DM e cirrose hepática como possíveis causas(25).

Estudo com indução de lesão nervosa periférica em ratos resultou em acúmulo anormal de ferro, que foi o responsável pela persistência da hipersensibilidade à dor, pois quando administrado quelante de ferro houve alívio da hiperalgesia(23). Estudo sobre esclerose múltipla mostrou que em lesões ativas havia liberação de ferro pelos oligodendrócitos, que poderiam estar associados a propagação da inflamação, maior estresse oxidativo e consequente neurodegeneração(62). Ziegler et al. avaliaram neurodegeneração através de 156 ressonâncias magnéticas e encontraram uma relação entre atrofia da massa cinzenta no tálamo e níveis aumentados de ferro, sugerindo que a liberação e acúmulo de ferro seria um indicativo da quebra de mielina desencadeada por estresse oxidativo e inflamação crônica(63). Além disso foi encontrada uma associação de menor dor neuropática com menor redução de mielina e menor acúmulo de ferro nas áreas do cérebro que foram previamente identificadas como pontos quentes para o processamento alterado da dor(63).

2.6 Zinco

A cirurgia bariátrica, especialmente a técnica de RYGB, possui muitos efeitos benéficos sobre a qualidade de vidas dos indivíduos(11), porém, ao mesmo tempo, há uma taxa de distúrbios nutricionais e eletrolíticos de aproximadamente 17%(64). Entre esses distúrbios, há as deficiências nutricionais devido a severa restrição alimentar, modificação na digestão e absorção de nutrientes(11,64). Muitos dos obesos submetidos a CB possuem algum tipo de deficiência de micronutrientes antes do procedimento, o que pode acarretar em uma exacerbação da deficiência, havendo necessidade de suplementação vitamínico mineral a longo prazo(11,64). Dentre os micronutrientes, o zinco é apontado como um dos minerais mais deficientes na obesidade(11).

O zinco é um mineral essencial, envolvido em diversas funções estruturais, enzimáticas e reguladoras (12,14,65). O zinco é utilizado nas respostas imunes, no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, na síntese de DNA, RNA e proteínas, previne a peroxidação lipídica, além de ser cofator de muitas enzimas e atuar como um potente antioxidante(11–14).

Estima-se que a deficiência de zinco está presente em um terço da população mundial e tem sido associada com diversas patologias, como diabetes e doenças cardiovasculares (12,66). Essa deficiência pode ser causada por muitos fatores, como consumo insuficiente, interação do zinco com outros nutrientes da dieta, diminuindo sua biodisponibilidade, má absorção, doenças renais, cirrose hepática e alcoolismo. Estima-se que, independente do sexo, idade e raça, a ingestão média de zinco é de apenas 50-80% do recomendado (13) e a partir dos 75 anos de idade ocorre um acentuado decréscimo da concentração de zinco circulante (14).

Uma das funções descritas do zinco é o seu papel antioxidante e sua deficiência parece aumentar o dano oxidativo (13). O sistema antioxidante é composto por vitaminas e enzimas, como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase (67). Como o zinco atua como co-fator de enzimas, sua deficiência poderia levar a ação inadequada dessas enzimas, resultando em uma maior sensibilidade aos efeitos do estresse oxidativo (67,68). Mais especificamente, a deficiência de zinco está associada ao aumento da fragilidade osmótica das membranas dos eritrócitos e aumento dos níveis de peroxidação lipídica nas membranas mitocondriais, enquanto que a presença de zinco evita a peroxidação lipídica por ser um excelente estabilizador de membranas (15,68).

Hayee et al. (2005) (15), mostraram níveis séricos de zinco mais baixo em pacientes com PNP quando comparado com o grupo controle. Nesse mesmo estudo, após 6 semanas de suplementação, os valores de glicemia de jejum, glicemia de 2 horas e velocidade motora de condução do nervo foram significativamente alteradas quando comparados com o grupo que recebia terapia placebo (15). O zinco não é apenas um efetivo antioxidante, mas também auxilia inibindo o dano associado com a peroxidação lipídica e induz a depuração de radicais livres, sugerindo uma forte associação entre deficiência de zinco e complicações microvasculares (15).

2.7 Mapa conceitual

A obesidade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de DNMI e PNP(18,46,69). Quando o tratamento clínico da obesidade grave não é eficaz, uma das alternativas é a CB(70), responsável por redução da ingestão alimentar em função da restrição da capacidade volumétrica(8,9). Essa restrição pode acarretar em distúrbios de micronutrientes, como a diminuição da concentração de zinco(11), um potente antioxidante que atua prevenindo o dano oxidativo(15,68), fator de risco também para PNP e DNMI. Níveis aumentados de ferro também possuem uma relação com dano oxidativo e parecem estar associados a PNP e conseqüente DNMI(26,62).

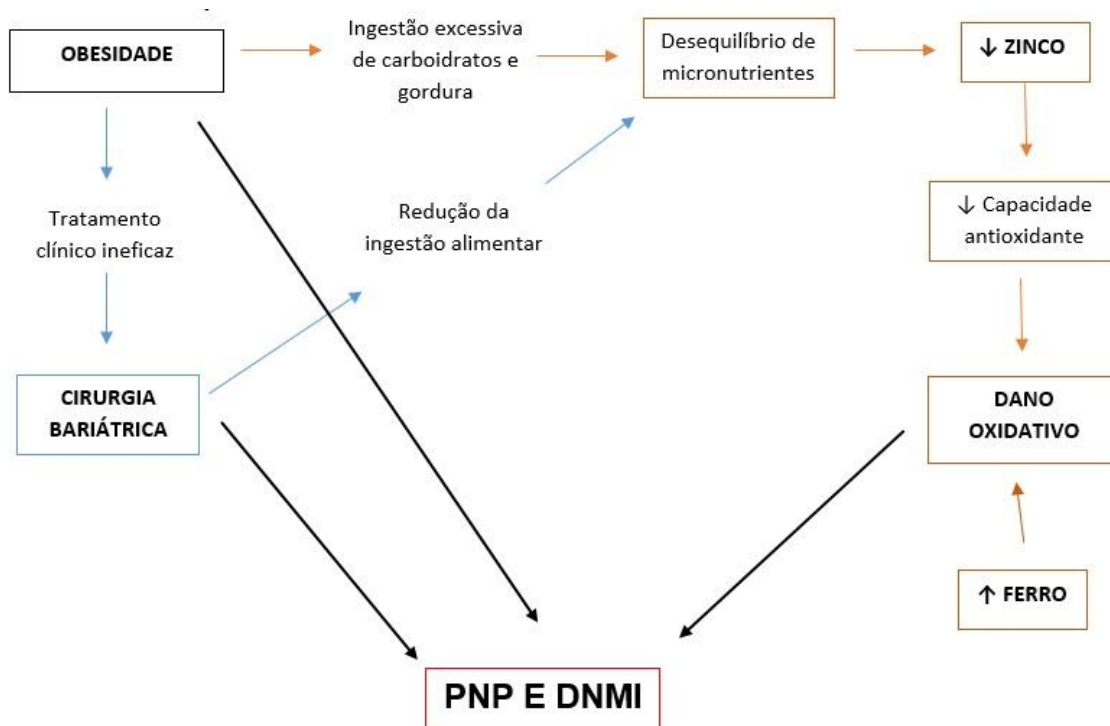


Figura 1. Mapa conceitual.

3 JUSTIFICATIVA

A obesidade é uma desordem que se associa com resistência à insulina, aumento do estresse oxidativo, dor e PNP, além de outras comorbidades. Como em muitos pacientes a DN e PNP parece ocorrer mesmo antes do diagnóstico de DM2, nosso grupo de pesquisa tem se envolvido em estudos realizados na fase do pré diabetes, além de pacientes normoglicêmicos e submetidos a CB. Somado a isso, avaliar a relação entre os níveis de zinco, um micronutriente tão importante no sistema antioxidante e níveis de ferro, um íon capaz de produzir EROs com a prevalência de DNMI e PNP em pacientes obesos sem diabetes submetidos a CB nos parece útil no intuito de trazer novos esclarecimentos sobre a patogênese das neuropatias.

4 HIPÓTESES

4.1 Hipotese nula

A DNMI em pacientes submetidos a CB não está relacionada a PNP.

Não há associação entre níveis circulantes de zinco baixos com a presença de DNMI e PNP em pacientes após a CB, excluindo como possíveis fatores de confusão peso corporal, circunferência abdominal, hipertensão, níveis séricos colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia, HbA1c, vitamina D e vitamina B12.

Não há associação entre ferro e a presença de DNMI e PNP em pacientes pós-CB, excluindo como possíveis fatores de confusão peso corporal, circunferência abdominal, hipertensão, níveis séricos colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia, HbA1c, vitamina D e vitamina B12.

4.2 Hipotese alternativa

A DNMI em pacientes submetidos a CB está relacionada a PNP.

Há associação entre níveis de zinco baixos circulantes com a presença DNMI e PNP em pacientes após a CB, excluindo como possíveis fatores de confusão peso corporal, circunferência abdominal, hipertensão, níveis séricos colesterol total, HDL - colesterol, triglicerídeos, glicemia, HbA1c, vitamina D e vitamina B12.

Há associação entre ferro e a presença de DN e PNP em pacientes pós-CB, excluindo como possíveis fatores de confusão peso corporal, circunferência abdominal, hipertensão, níveis séricos colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia, HbA1c, vitamina D e vitamina B12.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo principal

Avaliar a prevalência de DNMI em pacientes submetidos a CB e sua associação com PNP, níveis de zinco e ferro.

5.2 Objetivos secundários

Caracterizar a população com DNMI pós CB;

Avaliar a associação de DNMI com idade, sexo, menopausa, tabagismo, obesidade, medidas antropométricas, pressão arterial e uso de anti-hipertensivo, glicemia de jejum e HbA1c, perfil lipídico, vitamina D e B12, ferro, zinco e atividade física.

REFERÊNCIAS

1. Hurley RW, Adams MCB, Benzon HT. Neuropathic pain: Treatment guidelines and updates. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(5):580–7.
2. Gálvez R, Marsal C, Vidal J, Real MA del, Ruiz M, Rejas J. El dolor neuropático como causa de ansiedad, depresión y trastornos del sueño en condiciones de práctica médica habitual : resultados del estudio naturalístico DONEGA . *Rev Soc Esp Dolor.* 2006;13(2):81–95.
3. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1518–22.
4. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: Epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47(2):123–8.
5. Silva CF, Cohen L, Sarmiento L d'Abreu, Rosa FMM, Rosado EL, Carneiro JRI, et al. Efeitos no longo prazo da gastroplastia redutora em Y-de-Roux sobre o peso corporal e comorbidades clínico metabólicas em serviço de cirurgia bariátrica de um hospital universitário. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29:20–3.
6. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4.ed - São Paulo, SP. 2016;1–188.
7. Cominetti C. Avaliação do estado nutricional relativo ao zinco de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (gastroplastia com derivação em Y de Roux). Diss - Programa Pós-Graduação em Ciências dos Aliment - Programa Pós-Graduação em Ciências dos Aliment. 2006;USP.
8. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, Reibel N, Quilliot D. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab.* 2009;35:544–57.
9. Zapparoli MR. Evolução da ingestão alimentar de pacientes com melhora glicêmica durante o primeiro ano de pós-operatório de bypass gástrico em Y de Roux. Diss - Programa Pós-Graduação em Alimentação e Nutr. 2016;UFPR.

10. Tedesco AK, Biazotto R, Gebara TSS, Cambi MPC, Baretta GAP. Pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica: algumas alterações bioquímicas. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29:67–71.
11. Erdmman A. Efeito da suplementação de zinco em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica. Diss - Pós Grad em Nutr. 2006;UFSC.
12. Weigand E, Egenolf J. A Moderate Zinc Deficiency Does Not Alter Lipid and Fatty Acid Composition in the Liver of Weanling Rats Fed Diets Rich in Cocoa Butter or Safflower Oil. *J Nutr Metab*. 2017;2017:1–10.
13. Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia MI, Caro R, Paoli T, et al. Zinc as an essential micronutrient: A review. *Nutr Res*. 2000;20(5):737–55.
14. Leal M, Catarino R, Pimenta A, Souto M, Pinheiro T. Especificação de cobre e zinco na urina - importância dos metais em doenças neurodegenerativas. *Quim Nov*. 2012;35(10):1985–90.
15. Luo YY, Zhao J, Han XY, Zhou XH, Wu J, Ji LN. Relationship Between Serum Zinc Level and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(24):3276–82.
16. Gagliardi ART. Neuropatia diabética periférica. *J Vasc Br*. 2003;22(1):67–74.
17. Pedrosa HC. Consenso Internacional sobre Pé Diabético. Vol. 53, International Consensus on the Diabetic Foot. 2001. 1689–1699 p.
18. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol*. 2012;25(5):536–41.
19. Obrosova IG. Diabetic Painful and Insensate Neuropathy: Pathogenesis and Potential Treatments. *Neurotherapeutics*. 2009;6(4):638–47.
20. Marreiro DN, Cruz KJC, Morais JBS, Beserra JB, Severo JS, Oliveira ARS. Zinc and Oxidative Stress : Current Mechanisms. *Antioxidants*. 2017;6(24):1–9.
21. Perkins BA, Brill V. Diabetic neuropathy: A review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(7):1167–75.
22. Okumus M, Ceceli E, Tuncay F, Kocaoglu S, Palulu N, Yorgancioglu ZR. The relationship between serum trace elements, vitamin B12, folic acid and clinical parameters in patients with myofascial pain syndrome. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2010;23(4):187–91.

23. Xu W, Liu W, Yu W. The involvement of iron responsive element (-) divalent metal transporter 1-mediated the spinal iron overload via CXCL10/CXCR3 pathway in neuropathic pain in rats. *Neurosci Lett*. 2019;694:154–60.
24. Wouthuis SF, Van Deursen CTBM, Te Lintelo MP, Rozeman CAM, Beekman R. Neuromuscular manifestations in hereditary haemochromatosis. *J Neurol*. 2010;257(9):1465–72.
25. Hermann W, Guenther P, Clark D, Wagner A. Polyneuropathy in idiopathic haemochromatosis. *J Neurol*. 2002;249:1316–7.
26. Misawa S, Kuwabara S, Matsuda S, Sakakibara Y, Ogawa Y, Tashiro J, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with idiopathic hemochromatosis. *Intern Med*. 2006;45(14):871–3.
27. Franco LC, Alves L, Souza F, Paula A, Pereira LV. Terapias não farmacológicas no alívio da dor neuropática diabética : uma revisão bibliográfica. 2011;24(2):284–8.
28. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *Am J Med*. 2009;122(10 SUPPL.):S22–32.
29. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikot TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: A controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(9):976–82.
30. Ziegler D. Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2009;32(Supplement 2):S414-9.
31. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic Neuropathies. *Contin J*. 2014;20(5):1226–40.
32. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: Does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011;7(11):682–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.113>
33. DCCT. The Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Development and Progression of Neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):561–8.
34. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Moulouquet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1994;35(5):559–69.
35. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, Jones TLZ. Prevalence of diabetic peripheral

- neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst.* 2009;14(1):1–13.
36. Boucek P. Advanced Diabetic Neuropathy: A Point of no Return? *Rev Diabet Stud.* 2006;3(3):143–143.
 37. Kazamel M, Dyck PJ. Sensory manifestations of diabetic neuropathies: Anatomical and clinical correlations. *Prosthet Orthot Int.* 2015;39(1):7–16.
 38. Schestatsky P, Vidor L, Winckler PB, Araújo TG de, Caumo W. Promising treatments for neuropathic pain. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(11):881–8.
 39. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther.* 2017;6(S1):19–23.
 40. Callaghan B, Feldman E. The Metabolic Syndrome and Neuropathy: Therapeutic Challenges and Opportunities. *Ann Neurol.* 2013;74(3):397–403.
 41. Hoitsma E, Reulen JPH, De Baets M, Drent M, Spaans F, Faber CG. Small fiber neuropathy: A common and important clinical disorder. *J Neurol Sci.* 2004;227(1):119–30.
 42. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet.* 2004;363(26):2151–61.
 43. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2013;27(5):436–42.
 44. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1448–53.
 45. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(4 Suppl):S3-11.
 46. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al. Painful diabetic neuropathy: Diagnosis and management. *Diabetes Metab.* 2011;37(5):377–88.
 47. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(10):573–83.
 48. Stratton I, Adler A, Neil H, Matthews D, Manley S, Cull C, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular

- complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*. 2000;321(7258):405–12.
49. Gemignani F. Acute painful diabetic neuropathy induced by strict glycaemic control (“insulin neuritis”): The old enigma is still unsolved. *Biomed Pharmacother*. 2009;63(4):249–50.
 50. Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1–16.
 51. Parisi MCR, Moura Neto A, Menezes FH, Gomes MB, Teixeira RM, Oliveira JEP, et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1):25.
 52. Salvotelli L, Stoico V, Perrone F, Cacciatori V, Negri C, Brangani C, et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1066–70.
 53. Avelar TM, Storch A, Castro L, Azevedo G, Ferraz L, Lopes P. Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: which mechanisms are involved? *J Bras Patol e Med Lab*. 2015;51(4):231–9.
 54. Dan Z, Wolfgang R, Thorsten D, Christa M, Andreas M. Prevalence of Polyneuropathy in Pre- Diabetes and Diabetes Is Associated With Abdominal Obesity and Macroangiopathy. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464–9.
 55. Inoue R, Sumitani M, Yasuda T, Tsuji M, Nakamura M, Shimomura I, et al. Independent Risk Factors for Positive and Negative Symptoms in Patients with Diabetic Polyneuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2016;30(3):178–83.
 56. Lovejoy JC, Champagne CM, Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(6):949–58.
 57. Obrosova I, Ilnytska O, Lyzogubov V, Pavlov I, Mashtalir N, Nadler J, et al. Effects of “Healthy” Diet and Aldose Reductase Inhibition. *Diabetes*. 2007;56(October):2598–608.

58. Junges VMS. Impacto da cirurgia bariátrica (bypass Y-de-Roux) nos componentes da síndrome metabólica e no uso de medicamentos associados. Diss - Programa Pós-Graduação em Gerontol Biomédica. 2015;PUCRS.
59. Moore S, Hall JN, Harper S, Lynch JW. Global and national socioeconomic disparities in obesity, overweight, and underweight status. *J Obes.* 2010;2010:1–11.
60. Lalor PF, Tucker ON, Szomstein S, Rosenthal RJ. Complications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(1):33–8.
61. Bernert C, Ciangura C, Coupaye M, Czernichow S, Bouillot JL, Basdevant A. Nutritional deficiency after gastric bypass: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Metab.* 2007;33(1):13–24.
62. Hametner S, Wimmer I, Haider L, Pfeifenbring S, Brück W, Lassmann H. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol.* 2013;74(6):848–61.
63. Ziegler G, Grabher P, Thompson A, Altmann D, Hupp M, Ashburner J, et al. Progressive neurodegeneration following spinal cord injury. *Neurology.* 2018;90(14):e1257-66.
64. Sampaio-Neto J, Branco-Filho AJ, Nassif LS, Nassif AT, Masi FDJ, Gasperin G. Proposal of a Revisional Surgery To Treat Severe Nutritional Deficiency Post-Gastric Bypass. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(Supl.1):98–101.
65. Leão ALM, Santos LC. Consumo de micronutrientes e excesso de peso: existe relação? *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(1):85–95.
66. Pedraza DF, Sales MC. Avaliação de desempenho das concentrações capilares de zinco como método diagnóstico da deficiência de zinco: Um estudo comparativo com as concentrações séricas de zinco. *Rev Nutr.* 2013;26(6):617–24.
67. Al-Timimi DJ. Zinc Status in Type 2 Diabetic Patients: Relation to the Progression of Diabetic Nephropathy. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(11):10–2.
68. Jurowski K, Szewczyk B, Nowak G, Piekoszewski W. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. *J Biol Inorg Chem.* 2014;19(7):1069–79.

69. Hozumi J, Sumitani M, Matsubayashi Y, Abe H, Oshima Y, Chikuda H, et al. Relationship between neuropathic pain and obesity. *Pain Res Manag.* 2016;2016:1–6.
70. Sacks FM, Harris A, Sc M, Johnson DW, Ph D, Kesselhut J, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741–52.

6 ARTIGO**LOWER LIMBS NEUROPATHIC PAIN AFTER BARIATRIC SURGERY:
ASSOCIATION WITH PERIPHERAL POLYNEUROPATHY AND SERUM IRON**

Larissa Carlos da Silva¹, Otto Henrique Nienov¹, Fernanda Dapper Machado, Lisiane Stefani Dias¹, Helena Schmid^{1,2,3}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

²Departamento de Medicina Interna, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

³Centro de Tratamento da Obesidade, Hospital Santa Rita/Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to:

Dra. Helena Schmid

Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350/700, 90035-903 – Santa Cecília, Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: +55051 9514-8055

E-mail: schmidhelena@yahoo.com.br

LOWER LIMBS NEUROPATHIC PAIN AFTER BARIATRIC SURGERY: ASSOCIATION WITH PERIPHERAL POLYNEUROPATHY AND SERUM IRON

Abstract

Background: Peripheral polyneuropathy (PPN) has been described in obese and in patients undergoing bariatric surgery (BS) even in the absence of diabetes mellitus (DM) and other causes of PPN. It's not well defined if after BS, lower limbs neuropathic pain (LLNP) is associated with PPN from the same region, as well as other possible factors.

Objective: To evaluate in patients undergoing BS the presence of LLNP and its possible association with PPN and other factors.

Methods: Cross-sectional study with 376 post-BS subjects by the techniques of *Roux-em-Y Bypass gastric* (RYGB) or vertical gastrectomy (SG). Patients were evaluated between 4 and 18 months after BS, through the *Douleur Neuropathique 4 questions* (DN4) and *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), as well as anthropometric and laboratory tests, medication use, blood pressure (BP) and of *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI).

Results: The prevalence of LLNP and PPN was respectively 4.8% and 9.3%. From the 376 individuals, 48.1% underwent RYGB and 51.9% SG. The median of postoperative time was 6.5 months. In univariate analysis there were significant association or tendency of neuropathic pain with anti-hypertensive patients, presence of PPN, higher serum iron and low zinc levels. In Poisson regression, LLNP was independently associated with PPN and higher serum iron levels.

Conclusions: LLNP after BS was independently associated with PPN, as well as higher serum iron levels. As increased serum and tissue iron has been reported to favor PPN, but without clear evidence, further studies evaluating these possibilities are recommended.

Resumo

Introdução: Polineuropatia periférica (PNP) tem sido descrita em obesos e em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica (CB) mesmo na ausência de Diabetes Mellitus (DM) e outras causas de PNP. Não está bem definido se após CB, dor neuropática de membros inferiores (DNMI) está associada a PNP da mesma região, bem como a outros possíveis fatores.

Objetivo: Avaliar em pacientes submetidos à CB presença de DNMI e sua possível associação com PNP e outros fatores.

Methods: Estudo transversal com 376 indivíduos pós-CB, pelas técnicas de *Bypass* gástrico com derivação intestinal em *Y-de-Roux* (RYGB) ou gastrectomia vertical (SG). A avaliação dos pacientes foi realizada entre 4 a 18 meses após a CB, através dos questionários *Douleur Neuropathique 4 questions* (DN4) e *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), além de medidas antropométricas e laboratoriais, uso de medicamentos, pressão arterial (PA) e do *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI).

Resultados: As prevalências de DNMI e PNP foram respectivamente de 4,8% e 9,3%. Dos 376 indivíduos, 48,1% realizaram RYGB e 51,9% SG. A mediana do tempo de pós-operatório foi de 6,5 meses. Em análise univariada houve associação significativa ou tendência da dor neuropática com uso de anti-hipertensivos, presença de PNP, maiores níveis séricos de ferro e zinco baixo. Em regressão de Poisson, DNMI foi associada independentemente com PNP e maiores níveis séricos de ferro.

Conclusões: DNMI após CB associou-se de forma independente com PNP, assim como maiores níveis séricos de ferro. Como aumento do ferro sérico e tecidual já foi relatado como favorecendo PNP, mas sem evidências claras, outros estudos que avaliem estas possibilidades são recomendados.

Introduction

Neuropathic pain is defined as pain caused by an injury or somatosensory nervous system dysfunction, characterized by tingling, burning, itching, needling, electric shock or painful cold, as well as abnormal sensory changes such as allodynia or hyperalgesia in the region corresponding to the lesion or dysfunction (1). Obesity is a risk factor for the development of PNP and pain, as it is often related to overload of the musculoskeletal system, which may lead to degeneration, inflammation and oxidative stress (2–4). In previous studies, we describe a high prevalence of peripheral polyneuropathy (PPN) in obese patients. (5) and due to this association with increased body fat, lower limb neuropathic pain syndrome (LLNP) could be occurring even in the absence of PPN confirmed by physical examination or other methods.

When clinical treatment of severe obesity is not effective to obtain weight loss and improvement of comorbidities, one of the alternatives is bariatric surgery (BS) (6). In addition to a reduction in body weight, with consequent decreased insulin resistance, blood glucose, serum lipids, blood pressure and cardiovascular risk factors, BS has many beneficial effects on the quality of life and decreased mortality (7). However, due to the restriction diet, modification in digestion and absorption of nutrients, BS can cause micronutrient and electrolyte disorders (8). In addition, many of the obese submitted to BS already have some kind of disability before the procedure, which may aggravate pre-existing conditions, leading to the need for long-term vitamin and mineral supplementation (8).

Some reports suggest that elevated serum iron could be associated with the presence of PPN and neuropathic pain. Iron is essential for growth and development, operates in the production of energy and oxygenation of tissues. However, its overload is related to inflammatory diseases such as diabetes mellitus (DM), neurodegeneration and cancer (9,10). Patients with hemochromatosis may present secondary complications resulting from presence of DM or liver failure, which may compromise the nervous system, the peripheral nerves and skeletal muscle (11,12). Some authors report PPN cases in these patients and suggest that the mechanisms involved are related to the direct

neurotoxic effect of iron on axonal degeneration, vascular changes or autoimmunity (11,13). Considering the above data, the objective of this study was to evaluate the prevalence of LLNP and look for association with PPN and other factors in grade II and III obese patients without diabetes undergoing BS.

Methodology

Study design and population

In a cross-sectional study, 376 patients undergoing BS were evaluated by *Roux-em-Y Bypass* gastric (RYGB) or vertical gastrectomy (SG) techniques. This study is part of a project that aimed to evaluate the prevalence of LLNP in patients undergoing BS and its association with gender, menopausal status, PPN and zinc levels. Patients were evaluated between 4 and 18 months after BS, applying questionnaires related to neuropathic pain through the Douleur Neuropathique 4 questions (DN4) (14) and physical activity by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (15), besides anthropometric and blood pressure (BP) measurements, medication use and physical examination and PPN questionnaire through the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). For the latter, a cutoff point $\geq 2.5 + 1$ symptom was used for positive PPN screening (16). Data were also collected from the electronic medical record, such as medical history and laboratory tests. We included individuals older than 18 years of both sexes, submitted to BS by the RYGB or SG techniques, obtaining a sample of 601 patients. We excluded 39 individuals with a postoperative period of less than 4 or more than 18 months, 19 with decompensated hypothyroidism (TSH levels greater than $6\mu\text{UI} / \text{mL}$), 31 with vitamin B12 deficiency (serum levels below $210 \text{ pg} / \text{mL}$), 7 with a history of alcohol abuse by the CAGE questionnaire (17), 1 with creatinine clearance less than $60 \text{ mL} / \text{min}$ according to the Cockcroft-Gault equation (18), 5 with acute liver disease, 2 leprosy patients, 19 with diabetes. type 1 and 2 mellitus, 3 lactating women, 8 fibromyalgia patients, 4 previous stroke, 1 Chron's disease and 86 due to lack of data, resulting in a sample of 376 patients.

Anthropometric and blood pressure data

Body weight, height, body mass index (BMI) and waist, hip and neck circumference were measured on a BALMAK calibrated digital scale with a maximum capacity of 300 kg and vertical stadiometer, as well as a tape measure. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) data were measured using the OMRON HEM-7200 automatic blood pressure monitor (22–32 cm and 32–42 cm). Overweight (EW) was calculated as the difference between pre- and postoperative weight and the ideal weight, corresponding to a BMI of 25kg/m², and the % loss of excess weight (EWL%) was obtained by the difference between pre and postoperative body weight divided by EW.

Statistical analysis

The sample was divided into two groups according to the presence or absence of LLNP classified by the DN4 questionnaire. Categorical data were presented as absolute numbers (frequency) and associations were evaluated by Pearson's chi-square test, Fisher's exact test or Yates continuity correction as appropriate. The normality of quantitative data was defined by the Shapiro-Wilk test and presented as median (interquartile range), which were compared using the Mann-Whitney U test. Variables with $p < 0.2$ in the univariate analysis were included in the regression model to assess the possibility of independent associations of variables with LLNP. Data were analyzed using SPSS version 18.0, with a 95% confidence interval and $p \leq 0.05$ was considered significant.

The sample size calculation was based on a pilot study with 20 patients using the WinPepi program. Considering α of 5% and 90% power with 33% prevalence of PPN in premenopausal women, 30% in men and 25% in postmenopausal women, 207 individuals would be needed in each group. And for a prevalence of 16% for low zinc concentrations in premenopausal women, 20% in men, and 37.5% in postmenopausal women, 84 individuals would be needed in each group.

Ethical Approval

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Santa Casa de Misericórdia Sisterhood of Porto Alegre under number 2,652,284 and all

patients signed the Informed Consent Form (ICF) according to resolution 466/2012.

Results

The prevalence of LLNP and PPN was 4.8% and 9.3%, respectively. Of the 376 patients undergoing BS, 48.1% underwent RYGB and 51.9% SG, with a median of 6.5 months postoperatively when they underwent evaluation for the present study. The median age of the sample was 37 years [31.0 - 44.0], with a predominance of women (81.9%), of which 59 (15.7%) were in menopause.

Anthropometric data (Table 1) showed that 192 (51.1%) of the patients after 6 months of BS no longer had obesity, with a median weight of 79.3kg [71.0 - 90.0] and a BMI of 29.9kg/m² [27.4 - 32.8], when compared with the weight of 111.5kg [103.0 - 124.6] and BMI of 41.8kg/m² [39.7 - 45.2] in the preoperatively. The excess weight loss (EWL) was 45.0kg [38.0 - 55.4], corresponding to a %EWL of 71.4 [58.0 - 83.9]. Anthropometric measurements were not different between groups.

One of the benefits of BS is an improvement in BP levels. Even around 6 months after BS, 91 (24.3%) patients still had hypertension, according to the American College of Cardiology and American Heart Association classification criteria (19). Of these 91 patients, 23 (6.1%) were still on antihypertensive medications. BP data were not different between groups with and without LLNP, but the use of antihypertensive drugs tended to lower levels in the group with LLNP ($p = 0.089$) and thus was included in the Poisson multivariate regression model (Table 3).

Table 2 shows the laboratory and physical activity data of the sample patients. Results of fasting glucose, lipid profile, vitamins B12 and D and hematological parameters (hematocrit and hemoglobin) were not different between groups. Circulating zinc values were classified as normal and low, as there were serum, plasma and erythrocyte zinc measurements in the sample. 187 results were collected, of which 31 patients had low zinc: 4 (22.2%) in the LLNP group and 27 (7.5%) in the group without LLNP, with $p = 0.043$, suggesting an association between LLNP and low levels of zinc. Higher serum iron tended to be associated ($p = 0.127$), where the median of the LLNP group was 103.0 mcg/dL [74.5 - 123.0] and in the group without LLNP, 91.0 mcg/dL [70.5 - 110.0],

and only 2 patients in the group without LLNP had considered high iron levels (> 175mcg/dL). Both iron and zinc classification data were included in Poisson's multivariate regression model (Table 3). Other laboratory results shown in table 2 showed no statistical difference between the groups. IPAQ classification and energy expenditure (METs) were not different between groups.

To analyze the variables apparently related to the dependent variable LLNP, Poisson multivariate regression was performed and the results are shown in Table 3. Presence of LLNP was independently associated with PPN and higher iron levels ($p = 0.044$ and $p = 0.026$, respectively).

Discussion

There are several risk factors for developing neuropathic pain, such as abdominal obesity, low frequency of physical activity, age, hypertension, DM, among others (20). In the study by Daousi et al. (2004) (21), out of 356 diabetic patients in an urban population, 50% were diagnosed with PPN and 16% with neuropathic pain compared with 5% of neuropathic pain in the non-diabetic population (21), a result similar to our study in that refers to the non-diabetic population, with a 4.8% prevalence of LLNP in patients without diabetes undergoing BS. In another study of American adults with DM, 28.5% were diagnosed with PPN, but only 10.9% had LLNP symptomatology (22). Previous studies from our group found an 11% prevalence of PPN in grade II and III obese patients without pre-BS diabetes (5) and our current results show a 9.3% prevalence of post-BS PPN in patients without diabetes. (5).

Neuropathic pain is more frequent and severe in diabetic women compared to diabetic men, who have a higher risk for developing PPN due to a higher prevalence of ulcers and amputations (23,24). At menopause there is a decrease in hormones and consequent weight gain and BMI, with the possibility of increased oxidative stress and its complications (23–25). Abraham et al. (2018) found a 68% prevalence of LLNP in diabetic women compared to 53% in men, although nerve conduction studies have shown less nerve involvement in women (23). Our results did not show an association between LLNP and female gender or menopause, possibly due to a low number of menopausal women and men in the sample.

PPN and neuropathic pain have still been associated with glucose intolerance (GI) with a prevalence of approximately 10% of patients with GI and 4% in patients with moderate fasting hyperglycemia (4,26). Our sample consisted of 19 pre-diabetic patients and the remaining normoglycemic patients and there was no association of neuropathic pain with fasting glucose and HbA1c ($p = 0.795$ and $p = 0.788$, respectively). Ziegler et al. (2009) evaluated the prevalence of painful PPN in the general population, with a prevalence of 13.3% in DM patients, 8.7% in glucose intolerant patients and only 1.2% in normoglycemic patients (20).

There is a 16% incidence of neurological complications that occurs after BS (27). Among these complications, PPN represents 54% and risk factors include nutritional deficiencies and rapid weight loss (27–30). Thaisetthawatkul et al. (2004) evaluated post-BS PPN and found a prevalence of 16% of PPN, and nutrient deficiency is considered an important risk factor for its development (31). The same group published a study in 2010 showing that intensive nutritional control with pre- and postoperative supplementation reduced PPN cases to 7% (32). Still in the study by Thaisetthawatkul et al. (2004), there was no significant association of post-BS PPN with age, gender, height, pre and postoperative BMI, hemoglobin, vitamin B12, cholesterol, triglycerides, glucose and glycated hemoglobin values (31).

BS marks the beginning of changes in eating habits and a reduction of food intake by restriction of volumetric capacity in the gastrointestinal tract, in addition to hormonal changes (33). Post-surgical dietary imbalance may favor the emergence of micronutrient deficiencies, among which thiamine (B1), cobalamin (B12), vitamin D, vitamin E, folate, zinc and copper are the most commonly reported in the literature (27,29). We evaluated the dosages of vitamin B12, vitamin D and folic acid, but there was no statistical difference between the groups with and without LLNP. In univariate analysis, there was an association between low zinc levels and presence of LLPN, although the association did not remain after multivariate analysis. Oxidative stress is known to play an important role in the development of microvascular complications in DM and since zinc is a potent antioxidant, acting as a cofactor for other enzymes in the antioxidant system, its deficiency may increase microvascular damage (34). Double-blind study with 6-week treatment with oral zinc / placebo supplementation showed an

improvement in fasting glucose, 2-hour glucose and nerve conduction velocity in patients with PNP and receiving zinc supplementation (34).

Some studies in the literature corroborate the association between elevated serum iron and neuropathic pain found in our study. Ziegler et al. (2009) evaluated neurodegeneration by 156 magnetic resonances and found a relationship between thalamus gray matter atrophy and increased iron levels, suggesting that iron release and accumulation would be indicative of oxidative stress-induced myelin breakdown and chronic inflammation (35). In addition, an association was found between lower neuropathic pain and lower myelin reduction and lower iron accumulation in brain areas that were previously identified as hot spots for altered pain processing (35). A study with peripheral nerve injury induction in rats resulted in abnormal iron accumulation, responsible for the persistence of hypersensitivity to neuropathic pain and when iron chelating agent was given relief of hyperalgesia (10). Wouthuis et al. (2010) found a 26% prevalence of idiopathic PNP in patients with hereditary hemochromatosis with symptomatology involving hands, legs and feet (11). Case report of a patient as hemochromatosis described a direct association with PPN, added to the loss of vibratory sensation, hypoalgesia, increased ferritin but serum iron values within normal limits, excluding secondary complications such as DM and liver cirrhosis as possible causes (12).

Our hypothesis was that there was an association between low zinc levels and the presence of LLNP and PPN in patients after BS, excluding possible confounders. Despite an association of the presence of low circulating zinc LLNP in univariate analysis, it was not confirmed in multivariate analysis. One of the limitations of the study that may have contributed to this was the different types of zinc analyzed (serum, plasma and erythrocyte). Erythrocyte zinc is more sensitive to assess nutritional status because 80% of zinc is present in erythrocytes and has a half-life of approximately 120 days compared to 16% of plasma zinc, which dynamically changes in response to stress, infections, hormones and diet (36). Other limitations were the low number of individuals with LLNP and the small number of postmenopausal men and women.

Conclusion

In our study, LLNP after BS was associated with PPN and higher iron levels. Iron changes could lead to increased oxidative stress, favoring PNP. Other studies evaluating these possibilities are recommended.

References

1. Hurley RW, Adams MCB, Benzon HT. Neuropathic pain: Treatment guidelines and updates. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(5):580–7.
2. Hozumi J, Sumitani M, Matsubayashi Y, Abe H, Oshima Y, Chikuda H, et al. Relationship between neuropathic pain and obesity. *Pain Res Manag.* 2016;2016:1–6.
3. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol.* 2012;25(5):536–41.
4. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al. Painful diabetic neuropathy: Diagnosis and management. *Diabetes Metab.* 2011;37(5):377–88.
5. Nienov OH, Matte L, Dias LS, Schmid H. Peripheral polyneuropathy in severely obese patients with metabolic syndrome but without diabetes : Association with low HDL-cholesterol. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(4):324–31.
6. Sacks FM, Harris A, Sc M, Johnson DW, Ph D, Kesselhut J, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741–52.
7. Carlsson LM, Sjöholm K, Karlsson C, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson P-A, et al. Long-term Incidence of Microvascular Disease after Bariatric Surgery or Usual Care in Patients with Obesity Stratified by Baseline Glucose Status. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):271–9.
8. Sampaio-Neto J, Branco-Filho AJ, Nassif LS, Nassif AT, Masi FDJ, Gasperin G. Proposal of a Revisional Surgery To Treat Severe Nutritional Deficiency Post-Gastric Bypass. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(Supl.1):98–101.
9. Okumus M, Ceceli E, Tuncay F, Kocaoglu S, Palulu N, Yorgancioglu ZR. The relationship between serum trace elements, vitamin B12, folic acid

- and clinical parameters in patients with myofascial pain syndrome. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2010;23(4):187–91.
10. Xu W, Liu W, Yu W. The involvement of iron responsive element (-) divalent metal transporter 1-mediated the spinal iron overload via CXCL10/CXCR3 pathway in neuropathic pain in rats. *Neurosci Lett.* 2019;694:154–60.
 11. Wouthuis SF, Van Deursen CTBM, Te Lintel MP, Rozeman CAM, Beekman R. Neuromuscular manifestations in hereditary haemochromatosis. *J Neurol.* 2010;257(9):1465–72.
 12. Hermann W, Guenther P, Clark D, Wagner A. Polyneuropathy in idiopathic haemochromatosis. *J Neurol.* 2002;249:1316–7.
 13. Misawa S, Kuwabara S, Matsuda S, Sakakibara Y, Ogawa Y, Tashiro J, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with idiopathic hemochromatosis. *Intern Med.* 2006;45(14):871–3.
 14. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *J Pain.* 2010;11(5):484–90.
 15. Pardini R, Matsudo S, Matsudo V, Andrade E, Braggion G, Andrade D. Validação do questionário internacional de nível de atividade física (IPAQ - versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. *Rev Bras Ciência e Mov.* 2001;9(3):45–51.
 16. de Oliveira FB, Botelho KKP, Bezerra AR, Azevedo DI de O, dos Santos-Couto-Paz CC, Fachin-Martins E. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(8):653–8.
 17. Buchsbaum DG, Buchanan RG, Centor RM, Schnoll SH, Lawton MJ. Screening for alcohol abuse using CAGE scores and likelihood ratios. *Ann Intern Med.* 1991;115(10):774–7.
 18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
 19. ACC/AHA. Highlights from the 2017 guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Am Hear Assoc.* 2017;
 20. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic

- pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: The MONICA/KORA Augsburg surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009;10(2):393–400.
21. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikot TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: A controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med.* 2004;21(9):976–82.
 22. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the U.S. adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1591–7.
 23. Abraham A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V. Sex differences in neuropathic pain intensity in diabetes. *J Neurol Sci.* 2018;388:103–6.
 24. Parisi MCR, Moura Neto A, Menezes FH, Gomes MB, Teixeira RM, Oliveira JEP, et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(1):25.
 25. Lovejoy JC, Champagne CM, Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(6):949–58.
 26. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic Neuropathies. *Contin J.* 2014;20(5):1226–40.
 27. Becker DA, Balcer LJ, Galetta SL. The neurological complications of nutritional deficiency following bariatric surgery. *J Obes.* 2012;2012:1–8.
 28. Clark N. Neuropathy following bariatric surgery. *Semin Neurol.* 2010;30(4):433–5.
 29. Menezes MS, Harada KO, Alvarez G. Polineuropatia periférica dolorosa após cirurgia bariátrica: Relato de casos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008;58(3):252–9.
 30. Philippi N, Vinzio S, Xollongues N, Vix M, Boehm N, Tranchant C, et al. Polyneuropathies après chirurgie bariatrique. *Rev Neurol (Paris).* 2011;167(8–9):607–14.
 31. Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell M, Sarr M, Norell J, Dyck P. A

- controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Neurology*. 2004;63(8):1462–70.
32. Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell M, Sarr M., Norell J, Dyck P. Good Nutritional Control May Prevent Polyneuropathy after Bariatric Surgery. *Muscle Nerve*. 2010;42(5):709–14.
 33. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, Reibel N, Quilliot D. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab*. 2009;35:544–57.
 34. Luo YY, Zhao J, Han XY, Zhou XH, Wu J, Ji LN. Relationship Between Serum Zinc Level and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(24):3276–82.
 35. Ziegler G, Grabher P, Thompson A, Altmann D, Hupp M, Ashburner J, et al. Progressive neurodegeneration following spinal cord injury. *Neurology*. 2018;90(14):e1257-66.
 36. Feitosa MCP, Lima VB de S, Neto JMM, Marreiro D do N. Plasma concentration of IL-6 and TNF- α and its relationship with zincemia in obese women. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(5):429–34.

Table 1. Demographic, anthropometric, blood pressure and peripheral polyneuropathy data in patients undergoing BS and divided into groups according to the presence (DN4+) or absence (DN4-) of neuropathic pain. Qualitative variables are presented by absolute number and percentage and quantitative variables by median (interquartile range).

	Total (n=376)	DN4 + (n=18)	DN4 – (n=358)	p-value
MNSI + + (n,%)	35 (9.3)	4 (22.2)	31 (8.7)	0.075(b)
BS (n,%)				0.573(a)
SG	195 (51.9)	11 (61.1)	184 (51.4)	
YRGB	181 (48.1)	7 (38.9)	174 (48.6)	
Time post-BS (month)	6.5 [5.1 – 9.8]	5.9 [4.8 – 8.8]	6.6 [5.1 – 9.9]	0.276(c)
Age (years)	37.0 [31.0 – 44.0]	38.0 [30.5 – 46.5]	37.0 [31.0 – 43.3]	0.520(c)
Female sex (n,%)	308 (81.9)	15 (83.3)	293 (81.8)	1.000(b)
Postmenopausal status (n,%)	59 (15.7)	3 (16.7)	56 (15.6)	1.000(b)
Smoking (n,%)				0.612(b)
No smoker	356 (94.7)	18 (100.0)	338 (94.4)	
Smoker	20 (5.3)	0 (0.0)	20 (5.6)	
Obesity (n,%)				0.527(a)
Normal	192 (51.1)	11 (61.1)	181 (50.6)	
Obese	184 (48.9)	7 (38.9)	177 (49.4)	

Body weight (kg)	79.3 [71.0 – 90.0]	78.7 [72.0 – 87.2]	79.3 [71.0 – 90.0]	0.828(c)
Height (cm)	163.0 [159.0 – 168.0]	164.0 [159.0 – 166.5]	163.0 [159.0 – 168.0]	0.997(c)
BMI (kg/m ²)	29.9 [27.4 – 32.8]	28.5 [27.7 – 34.5]	29.9 [27.3 – 32.8]	0.944(c)
WC (cm) (373/18/355)	88.0 [82.0 – 95.0]	89.0 [83.4 – 93.1]	87.0 [82.0 – 95.0]	0.611(c)
HP (cm) (373/18/355)	108.0 [102.5 – 114.0]	107.5 [102.9 – 115.5]	108.0 [102.0 – 114.0]	0.956(c)
NC (cm) (322/15/307)	34.0 [32.5 – 36.0]	35.0 [33.0 – 37.0]	34.0 [32.5 – 36.0]	0.348(c)
Body weight pre-BS (kg)	111.5 [103.0 – 124.6]	110.8 [100.1 – 118.5]	111.6 [103.0 – 125.0]	0.649(c)
BMI pre-BS (kg/m ²)	41.8 [39.7 – 45.2]	41.2 [37.0 – 46.1]	42.0 [39.7 – 45.1]	0.419(c)
EWL (kg)	45.0 [38.0 – 55.4]	43.7 [32.9 – 54.5]	45.1 [38.1 – 55.5]	0.463(c)
%EWL	71.4 [58.0 – 83.9]	73.8 [55.4 – 80.8]	71.2 [58.0 – 84.3]	0.775(c)
SAH	91 (24.3)	3 (16.7)	88 (24.6)	0.579(b)
SBP (mmHg) (352/15/337)	117.0 [109.0 – 127.0]	111.0 [103.5 – 121.3]	118.0 [109.0 – 128.0]	0.248(c)
DBP (mmHg) (352/15/337)	74.0 [68.0 – 81.0]	72.5 [62.8 – 82.0]	74.0 [69.0 – 81.0]	0.601(c)
MBP (mmHg) (352/15/337)	88.3 [82.0 – 95.0]	85.3 [77.8 – 91.8]	89.0 [82.7 – 96.0]	0.367(c)
HR (bpm)	68.0 [62.0 – 76.0]	65.5 [58.8 – 77.3]	68.0 [62.0 – 76.0]	0.653(c)
Antihypertensive use (n,%)	23 (6.1)	3 (16.7)	20 (5.6)	0.089(b)

MNSI+: *Michigan Neuropathy Screening Instrument* positive; BS: Bariatric surgery; SG: Sleeve gastrectomy; RYGB: Roux-en-Y gastric *bypass*; BMI: Body mass index; WC: Waist circumference; HP: Hip circumference; NC: Neck circumference; EWL: Excess weight loss; %EWL: Percent excess weight loss;; SAH: Systemic arterial hypertension; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; MBP: Mean blood pressure; HR: Heart rate; n: Absolute number.

*Statistical significance was considered at $p \leq 0.05$; (a) Yates's continuity correction test; (b) Fisher's exact test; (c): Mann-Whitney U test.

Table 2. Laboratory and physical activity data of post-BS patients and divided into groups according to presence (DN4+) or absence (DN4-) of neuropathic pain. Qualitative variables are presented by absolute number and percentage and quantitative variables by median (interquartile range).

	Total (n=376)	DN4 + (n=18)	DN4 – (n=358)	p-value
Glycemic status n(%) (345/16/329)				0.604(b)
Normal	326 (94.5)	15 (93.8)	311 (94.5)	
Pre-DM	19 (5.5)	1 (6.3)	18 (5.5)	
FG (mg/dl) (340/16/324)	82.0 [78.0 – 87.0]	82.0 [74.3 – 87.8]	82.0 [78.0 – 87.0]	0.795(c)
Hba1c (%) (274/14/260)	5.1 [4.9 – 5.3]	5.1 [4.8 – 5.4]	5.1 [4.9 – 5.3]	0.778(c)
TC (mg/dl) (309/15/294)	161.0 [142.0 – 187.5]	165.0 [134.0 – 173.0]	161.0 [142.0 – 189.0]	0.620(c)
TG (mg/dl) (313/15/298)	80.0 [67.0 – 100.0]	96.0 [62.0 – 120.0]	80.0 [67.0 – 97.3]	0.200(c)
HDL-C (mg/dl) (305/14/291)	47.0 [40.0 – 56.0]	51.0 [32.5 – 56.2]	47.0 [40.0 – 56.0]	0.775(c)
LDL-C (mg/dl) (305/14/291)	94.9 [78.8 – 118.2]	89.7 [70.5 – 109.0]	95.0 [79.4 – 119.1]	0.347(c)
B12 (pg/mL) (339/16/323)	459.2 [339.0 – 681.0]	422.0 [365.3 – 632.9]	460.0 [338.0 – 681.0]	0.994(c)
VIT-D (ng/mL) (294/13/281)	27.8 [21.5 – 34.0]	24.0 [21.9 – 41.9]	28.0 [21.5 – 34.0]	0.619(c)

HCT (337/17/320)	39.1 [37.7 – 41.3]	39.4 [37.8 – 41.1]	39.1 [37.6 – 41.3]	0.802(c)
Hb (345/17/328)	13.0 [12.4 – 13.7]	13.1 [12.8 – 13.7]	13.0 [12.3 – 13.7]	0.724(c)
Iron (mcg/dL) (333/16/317)	91.0 [71.0 – 110.0]	103.0 [74.5 – 123.0]	91.0 [70.5 – 110.0]	0.127(c)
Ferritin (325/15/310)	158.0 [80.5 – 267.9]	135.0 [86.0 – 451.0]	159.4 [79.9 – 267.8]	0.886(c)
Folic acid (ng/mL)	8.4 [5.7 – 12.9]	8.3 [5.7 – 10.2]	8.4 [5.7 – 12.9]	0.465(c)
Zinc n(%) (187/9/178)				0.043*(a)
Normal	156 (83.4)	5 (55.6)	151 (84.8)	
Low	31 (16.6)	4 (44.4)	27 (15.2)	
IPAQ n(%)				0.780(b)
Sedentary	22 (5.9)	2 (11.1)	20 (5.6)	
Insufficiently active B	56 (14.9)	2 (11.1)	54 (15.1)	
Insufficiently active A	62 (16.5)	3 (16.7)	59 (16.5)	
Active	193 (51.3)	10 (55.6)	183 (51.1)	
Very Active	43 (11.4)	1 (5.6)	42 (11.7)	
METS (min/week)	918.0 [470.6 – 1706.3]	882.0 [522.8 – 1334.3]	925.0 [467.9 – 1770.0]	0.586(c)

DM: Diabetes Mellitus; FG: Fasting glucose; HbA1c: Glycated hemoglobin; TC: total cholesterol; TG: Triglycerides; ; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; B12: vitamin B12; VIT-D: vitamin D; HCT: hematocrit; Hb: hemoglobin; IPAQ: International physical activity questionnaire; METS: *metabolic equivalent of task*.

*Statistical significance was considered at $p \leq 0.05$. (a) Yates's continuity correction test; (b) Pearson's chi-square test. (c): Mann-Whitney U test.

Table 3. Poisson multivariate regression with variables apparently related to dependent variable neuropathic pain.

	Model 1 (p=0,017)	p-value
Antihypertensive use	0.700 (0.106 – 4.607)	0.711
MNSI +	5.470 (1.044 – 28.650)	0.044*
Low zinc	3.371 (0.945 – 12.026)	0.061
Iron (mcg/dL)	1.028 (1.003 – 1.052)	0.026*

MNSI +: *Michigan Neuropathy Screening Instrument* positive.

*Statistical significance was considered at $p \leq 0.05$.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença de DNMI se associou diretamente com a presença de PNP após cirurgia bariátrica, embora uma prevalência maior de PNP nos pacientes foi encontrada, sugerindo que lesões nervosas podem estar presentes, porém sem causar sintomas dolorosos ou ainda, devido a uma progressão da lesão tenha causado a perda da sensibilidade a dor em membros inferiores, especialmente os pés.

A associação independente de DNMI e níveis maiores de ferro circulante sugere que a quebra da bainha de mielina do sistema nervoso periférico libera íons de ferro, responsáveis pela persistência da dor. Estudos mais específicos são necessários para avaliar melhor essa relação.

8 PERSPECTIVAS

Na literatura há poucos estudos que avaliam dor neuropática após cirurgia bariátrica. Esse estudo teve como objetivo avaliar e conhecer o perfil dos pacientes pós cirurgia com dor neuropática, suas características e possíveis associações. Ainda assim, recomenda-se estudos mais específicos e com uma maior amostra relacionado ao desenvolvimento de dor neuropática e sua associação com os micronutrientes, como zinco e ferro.

9 ANEXOS

Anexo 01. Questionário Cage

PACIENTE: _____

Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida?

Sim Não

As pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de beber?

Sim Não

Você se sente culpado pela maneira como bebe?

Sim Não

Você costuma beber de manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?

Sim Não

Considera-se CAGE positivo se duas das respostas forem positivas.

Anexo 02. Uso de medicamentos

MEDICAÇÕES EM USO					
		0 () NENHUMA		01 () SIM, QUAIS?	
MEDICAMENTOS	PRÉ-OPERATÓRIO		PÓS-OPERATÓRIO		
	EM USO?	DOSE DIÁRIA?	EM USO?	DOSE DIÁRIA?	
METFORMINA	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
INSULINA (REG/NPH)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Sulfoniluréias (Glibenclamida/Glimeperida)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Outros antidiabéticos:	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
ESTATINAS (SIM/AT/ LO)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
FIBRATOS	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
LOSARTANA/VALSAR	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
IECA (CAP/ENA)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
BLOQUEADOR DE CÁLCIO (Amlodipina)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
B-BLOQUEADOR (Propranolol/Atenolol)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Diurético (HTZ/FUR)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Hormônio Tireoidiano	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
AAS ou similares	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Vitamina B12 (Citoneurim)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Vitamina D (Addera)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Uso de multivitamínicos (ferro/zinco/centrum)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Inibidor de H ⁺ (omeprazol/pantoprazol)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Antidepressivos (citalopram/fluoxetina)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Benzodiazepínicos (Rivotril/Diazepam)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Broncodilatador/corticóide (Aerolin/Budesonida)	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Outra:	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Outra:	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg
Outra:	[00] Não [01] Sim	mg	[00] Não [01] Sim	mg	mg

Anexo 03. Questionário para dor neuropática (Douleur Neuropathique 4 questions)

Questionário de Dor Neuropática (DN-4) () Sem dor presente () Com dor. Local:		
A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?	SIM	NÃO
Queimação		
Sensação de frio doloroso		
Choque elétrico		
Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?		
Formigamento		
Alfinetada ou agulhada		
Adormecimento		
Coceira		
A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou + das seguintes características?		
Hipoestesia ao toque		
Hipoestesia a picada de agulha		
Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:		
Escovação		

Anexo 04. Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)

INSTRUMENTO DE MICHIGAN	
PÉ DIREITO	PÉ ESQUERDO
APARÊNCIA DOS PÉS: PACIENTE DEITADO Marcar o que encontra:	
Normal: <input type="checkbox"/> SIM (0) <input type="checkbox"/> NÃO (01)	Normal: <input type="checkbox"/> SIM (0) <input type="checkbox"/> NÃO (01)
Deformidades <input type="checkbox"/> Pele seca (com rachaduras) <input type="checkbox"/> Calosidade <input type="checkbox"/> Infecção <input type="checkbox"/> Fissura <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/>	Deformidades <input type="checkbox"/> Pele seca com rachaduras <input type="checkbox"/> Calosidade <input type="checkbox"/> Infecção <input type="checkbox"/> Fissura <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/>
Alterações:	Alterações:
ULCERAÇÃO: PACIENTE DEITADO	
Ausente <input type="checkbox"/> (0) Presente <input type="checkbox"/> (1)	Ausente <input type="checkbox"/> (0) Presente <input type="checkbox"/> (1)
REFLEXO AQUILEU: PACIENTE SENTADO	
Presente <input type="checkbox"/> (0)	Presente <input type="checkbox"/> (0)
Presente c/ reforço <input type="checkbox"/> (0,5)	Presente c/ reforço <input type="checkbox"/> (0,5)
Ausente <input type="checkbox"/> (1)	Ausente <input type="checkbox"/> (1)
PERCEPÇÃO VIBRATÓRIA: PACIENTE DEITADO - 2º FALANGE 1º DEDO	
Presente <input type="checkbox"/> (0)	Presente <input type="checkbox"/> (0)
Diminuída <input type="checkbox"/> (0,5) <input type="checkbox"/> seg	Diminuída <input type="checkbox"/> (0,5) <input type="checkbox"/> seg
Ausente <input type="checkbox"/> (1)	Ausente <input type="checkbox"/> (1)
MONOFILAMENTO 10g: PACIENTE DEITADO - 2º FALANGE 1º DEDO	
Presente <input type="checkbox"/> (0)	Presente <input type="checkbox"/> (0)
Diminuída <input type="checkbox"/> (0,5)	Diminuída <input type="checkbox"/> (0,5)
Ausente <input type="checkbox"/> (1)	Ausente <input type="checkbox"/> (1)

AValiação Neuropática - Sintomas

INSTRUMENTO DE MICHIGAN - SINTOMAS		SIM	NÃO
1	Sente as pernas e/ou pés dormentes?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
2	Já sentiu dor em queimação nas suas pernas e/ou pés?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
3	Tem os pés muito sensíveis ao toque?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
4	Apresenta câimbras musculares nas pernas ou pés?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (0)
5	Já sentiu alfinetadas nas pernas ou pés?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
6	Sente que as cobertas de cama lhe machucam quando você cobre as pernas?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
7	No banho, sabe dizer se água está quente ou fria?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)
8	Já apresentou ferida aberta nos seus pés?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
9	Alguma vez seu médico lhe disse que tinha neuropatia?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
10	Você se sente fraco na maior parte do tempo?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (0)
11	Seus sintomas pioram à noite?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
12	Você sente dor nas pernas quando caminha?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
13	Você sente os pés quando caminha?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)
14	A pele de seus pés é tão seca a ponto de rachar?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
15	Você alguma vez sofreu uma amputação?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)

Anexo 05. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA: IPAQ - VERSÃO CURTA	
1a)	Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar ao outro, por lazer ou como forma de exercício? ___ dias por semana (). Nenhum
1b)	Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou caminhando por dia? ___ horas ___ minutos
2a)	Em quantos dias na última semana você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (não incluir caminhada)? ___ dias por semana () Nenhum
2b)	Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo estas atividades por dia? ___ horas ___ minutos
3a)	Em quantos dias da última semana você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar muito sua respiração ou batimentos do coração? ___ dias por semana () Nenhum
3b)	Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia? ___ horas ___ minutos
Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.	
4 a)	Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana? ___ horas ___ minutos
4 b)	Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana? ___ horas ___ minutos

Anexo 06. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título do Projeto: **POLINEUROPATIA PERIFÉRICA E DOR NEUROPÁTICA ASSOCIADA EM HOMENS E MULHERES PRÉ E PÓS MENOPÁUSICAS SUBMETIDAS A CIRURGIA BARIÁTRICA: ASSOCIAÇÃO COM NÍVEIS DE ZINCO CIRCULANTES.**

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a presença de polineuropatia periférica. Esta doença atinge o sistema nervoso periférico (principalmente membros inferiores). Os sinais e sintomas da presença dela incluem dores em queimação, pontadas, diminuição dos reflexos profundos, perda da sensibilidade e da sensação dolorosa, térmica e vibratória nos membros atingidos. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Centro de Tratamento da Obesidade (CTO) do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

a) Será realizada uma avaliação da saúde e da sensibilidade dos pés, por meio de exames físicos de toque, percussão, pressão e vibração.

b) Você também será convidado (a) a responder a alguns questionários sobre sua condição de saúde em geral, tabagismo, atividade física e alcoolismo e sobre sintomas de polineuropatia.

c) Será solicitado autorização para consulta do seu prontuário, para verificar alguns resultados dos exames clínicos e laboratoriais que foram feitos na sua consulta de rotina, além de dados antropométricos (peso e altura), medida da pressão arterial, histórico médico, uso de medicamentos e avaliação da menopausa.

A realização de todos os procedimentos envolvidos na pesquisa deverá levar em torno de 30 minutos.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. Contudo, poderá haver desconforto com relação ao tempo despendido para responder aos questionários e quanto ao conteúdo das perguntas. No entanto, caso haja constrangimento, você poderá solicitar não responder a alguma pergunta. Os procedimentos para a pesquisa serão realizados nos mesmos dias da consulta da participante no CTO com o médico, psicóloga ou nutricionista. Após a realização dos procedimentos da pesquisa você poderá ser informado (a) sobre as condições de sensibilidade dos seus pés e possível diagnóstico de polineuropatia periférica.

As informações de identificação das participantes serão mantidas confidenciais e os resultados desta pesquisa serão utilizados para apresentação de congresso e publicação científica, de maneira agrupada, sem identificar as participantes.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos,

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Você pode receber esclarecimentos a qualquer dúvida acerca dos testes, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. O pesquisador responsável por este estudo é Helena Schmid (telefone: 51 3228-4055), tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou pensar que fui prejudicado pela sua participação, poderei entrar em contato com Lisiane Stefani Dias pelo telefone 51 98228-0008, Otto Henrique Nienov pelo telefone 51 99998-8017, Fernanda Dapper Machado pelo telefone 51 98111-7318, Larissa Carlos da Silva pelo telefone (51) 996741050 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – sob coordenação Dra. Elizete Keitel, telefone 3214-8571 e email: cep@santacasa.tche.br, Endereço: Av. Independência, 155 – 6º andar- Hospital Dom Vicente Scherer - POA/RS.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Data: ___/___/_____

Assinatura do sujeito da pesquisa: _____

Nome do representante legal: _____

Data: ___/___/_____

Assinatura representante legal: _____

Nome do pesquisador: _____

Data: ___/___/_____

Assinatura do pesquisador: _____